

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

CALCIUM-GEHALT VON GALLENSTEINEN UND
RÖNTGENOLOGISCHE DARSTELLUNG

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Klaus Roes
aus Krefeld

Mainz 1976

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

CALCIUM-GEHALT VON GALLENSTEINEN UND
RÖNTGENOLOGISCHE DARSTELLUNG

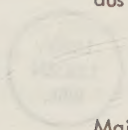
Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Klaus Roes

aus Krefeld



Mainz 1976

Fachbereichsdekan : Prof. Dr. E. Straub

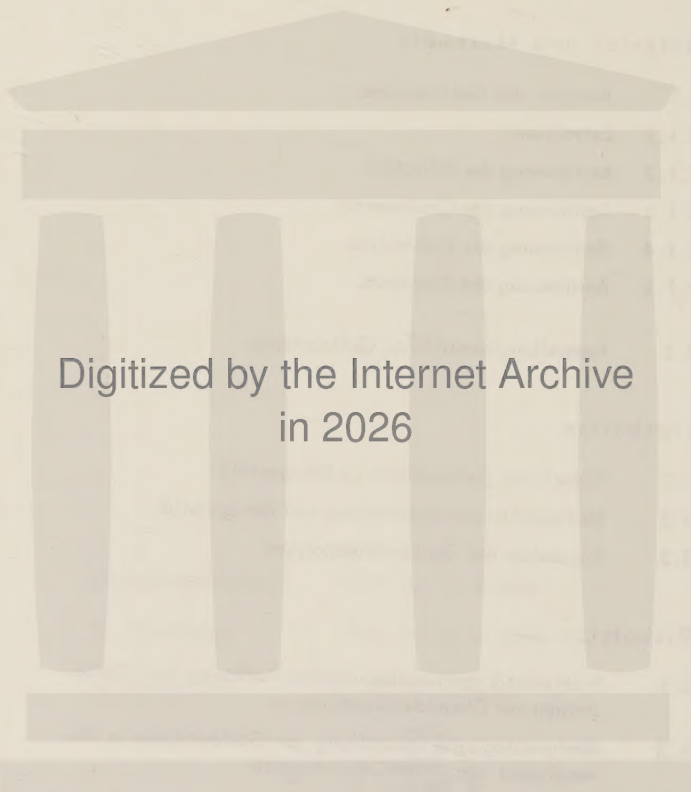
1. Gutachter: Prof. Dr. H.J. Weis

2. Gutachter: Prof. Dr. K. Ewe



Inhaltsangabe

1. Einleitung	1
1.1 Klinik der Cholelithiasis	1
1.2 Therapie der Cholelithiasis	2
1.3 Grundlagen der medikamentösen Auflösung von Gallensteinen	2
2. Material und Methodik	5
2.1 Analyse der Gallensteine	5
2.1.1 Extraktion	5
2.1.2 Bestimmung des Bilirubins	5
2.1.3 Bestimmung des Cholesterols	6
2.1.4 Bestimmung der Elektrolyte	6
2.1.5 Bestimmung des Karbonats	7
2.2 Herstellung künstlicher Gallensteine	7
3. Ergebnisse	9
3.1 Künstliche Gallensteine im Röntgenbild	9
3.2 Gallensteinzusammensetzung und Röntgenbild	10
3.3 Ergebnisse der Gallensteinanalysen	15
4. Diskussion	20
4.1 Problematik der medikamentösen Auflösung von Gallensteinen mit Chenodesoxycholsäure	20
4.2 Röntgenologische Darstellung von Gallensteinen in Abhängigkeit von ihrem Calciumgehalt	20
4.3 Weitere Möglichkeiten der Therapie	24
5. Zusammenfassung	26
6. Literaturverzeichnis	27
7. Lebenslauf	30



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547917_0013

1. EINLEITUNG

1.1 Klinik der Cholelithiasis

Das Gallensteinleiden wird zu den häufigsten Erkrankungen unserer Zeit gezählt. In zivilisierten Staaten, wie den meisten westeuropäischen Ländern und den USA, rechnet man mit einer Morbidität der Cholelithiasis von durchschnittlich 12 % (1). Bei Patienten mit Diabetes mellitus, Leberzirrhose, hämolytischen Anämien wie Sichelzellanämie, Kugelzellanämie etc., fettreicher Überernährung und bei Frauen nach Schwangerschaften treten Gallensteine häufiger als bei der übrigen Bevölkerung auf. Das Vorkommen von Gallensteinen ist auch abhängig vom Alter. Während vor dem 20. Lebensjahr sehr selten Gallensteine beobachtet werden, steigt die Häufigkeit im 8. Lebensjahrzehnt auf 30 % an (2). Gallensteine führen schätzungsweise in 50 % zu unspezifischen Beschwerden wie Blähungen, Druckgefühl im Oberbauch, Völlegefühl, Sodbrennen, Unverträglichkeit mancher Speisen und Verstopfung. In einer Studie (3) mit 781 Gallensteinträgern über 11 Jahre entwickelten 35 % jener Patienten, die sich nicht operieren ließen, schwere Komplikationen. So können Gallensteine ursächlich mit auslösen: akute oder chronische Cholezystitis, Gallenblasenhydrops, Gallenblasenempyem mit Perforation, Schrumpfgallenblase, Gallenblasenkarzinom (1 - 2 %), biliäre Zirrhose, Obstruktionsikterus, Pankreatitis, akute oder chronische Cholangitis mit Leberabszessen, Papillitis stenosans, Gallensteinileus. Da nicht sicher vorausgesagt werden kann, bei welchem Patienten sich diese Komplikationen entwickeln werden, sollten prinzipiell alle Gallensteine frühzeitig entfernt werden. Bis 1972 kannte man als einzige Möglichkeit der Entfernung von Gallensteinen den operativen Eingriff, der 1882 erstmals von Carl Langenbuch erfolgreich durchgeführt wurde (4).

1.2 Therapie der Cholelithiasis

Durch intensive präoperative Vorbereitung, postoperative Nachsorge und durch Einsatz von Antibiotica bei Bedarf konnte die Letalität der Cholezystektomie deutlich gesenkt werden. Trotzdem bleibt beim Patienten unter 60 Jahren mit unkompliziertem Operationsverlauf eine Letalität von 1 % bestehen. Bei Patienten jenseits des 60. Lebensjahres kann durch Komplikationen intra- und postoperativ die Operationsletalität auf 5 bis 15 % ansteigen (5). Außerdem besteht die Möglichkeit des Gallensteinrezidivs in etwa 5 % der Fälle, wodurch eine Revision mit erneutem Operationsrisiko erforderlich wird.

1972 berichteten Danzinger und Mitarb. (6) erstmals, daß Gallensteine medikamentös aufgelöst werden können. Unter der Einnahme von 0.75 bis 4.5 g Chenodesoxycholsäure pro Tag beobachteten sie die Auflösung nicht schattengebender Gallensteine bei 4 von 7 Patienten.

1.3 Grundlagen der medikamentösen Auflösung von Gallensteinen

Die medikamentöse Auflösung mit Hilfe von Chenodesoxycholsäure hat nur bei Cholesterolgallensteinen Aussicht auf Erfolg (7, 8). Cholesterolsteine mit mehr als 80 % Cholesterol stellen andererseits die häufigste Gallensteinart in Westeuropa und den USA dar. Voraussetzung für die Entwicklung der neuen Therapieform war die Grundlagenforschung von Admirand und Small (9, 10). Sie stellten fest, daß die Bildung von Cholesterolgallensteinen mit einer Verschiebung der wesentlichen Bestandteile der Galle untereinander, nämlich Wasser, Cholesterol, Lecithin und Gallensäuren, zusammenhängt.

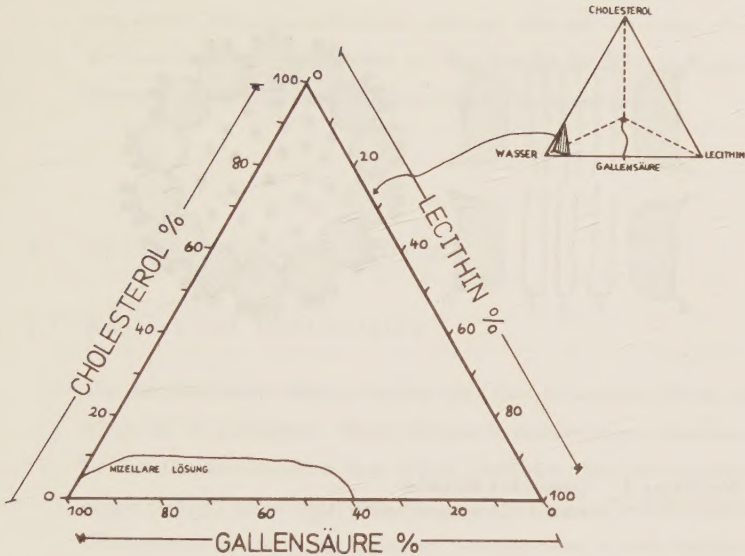


Abbildung 1: Mizellare Lösung, mehrphasiges Lösungsgemisch
nach: Admirand und Small (9, 10)

Daß die wasserunlöslichen Substanzen wie Cholesterol und Lecithin im wässrigen Milieu der Galle in Lösung gehalten werden, beruht auf der Bipolarität der Gallensäuremoleküle, die sich zu sogenannten Mizellen zusammenlagern. Während die hydrophilen Gruppen (Hydroxylgruppen) der Gallensäuremoleküle zum wässrigen Milieu angeordnet sind, weisen die hydrophoben Strukturen (Steroidkern und Methylgruppen) zum Zentrum der Mizellen, in dem Cholesterol und Lecithin gelagert und so in Lösung gehalten werden (= gemischte Mizellen) (11).

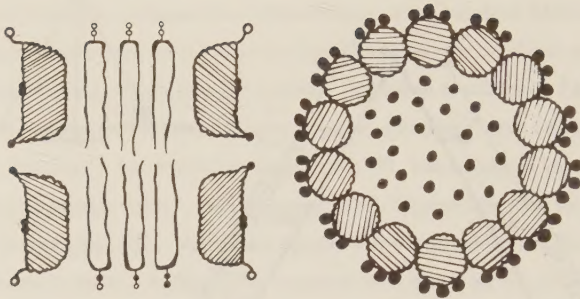


Abbildung 2: Gemischte Mizelle
nach: Carey und Small (12)

Wenn durch Mangel an Gallensäuren oder Überschuß an Cholesterol das Lipid nicht vollständig in mizellarer Lösung gehalten werden kann, entstehen Cholesterolgallensteine. Durch Gabe von Chenodesoxycholsäure kann diese Störung kompensiert werden, so daß Cholesterolkristalle wieder in Lösung gebracht werden und ein vorhandener Cholesterolstein sich allmählich auflöst.

Die Zusammenstellung bisheriger Therapieergebnisse der medikamentösen Gallensteinauflösung ergab eine Erfolgsquote von 0 bis 68 % (13). Die Ursachen dieser stark schwankenden Erfolgsraten sind bis heute nicht bekannt. In Studien von Bainton und Mitarb. (14) bei 25 Patienten und von Dowling und Mitarb. (15) bei 11 Patienten konnten kalzifizierte Gallensteine durch CDC-Therapie nicht beeinflusst werden. Thistle und Hofmann (8) berichteten, daß nur bei 2 von 13 Patienten kalzifizierte Gallensteine sich unter Einnahme von Chenodesoxycholsäure gering verkleinerten.

Theoretisch besteht die Möglichkeit, daß Calcium in röntgenologisch nicht spontan sichtbaren Mengen im Gallenstein vorhanden ist und dessen Auflösung durch Chenodesoxycholsäure erschwert oder gar verhindert. Die folgende Studie beschäftigt sich daher mit dem Problem der röntgenologischen Darstellung und Erkennung des Calciums in Gallensteinen.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1 Analyse der Gallensteine

Vor der chemischen Analyse wurden die Steine mindestens 24 Std. bei 60 bis 70 °C getrocknet. Durch Wiegen in sechsstündigen Abständen wurde eine Gewichtskonstanz über 12 Std. gesichert. Die Steine wurden mit einem Skalpell gespalten. Wenn innerhalb des Steines makroskopisch Schalenstrukturen zu erkennen waren, wurden diese je nach Farbunterschied erkennbaren, meist auch leicht trennbaren Schichtungen soweit wie möglich in einzelne Fraktionen unterteilt. Nach Pulverisierung im Mörser wurde die Gallensteinanalyse nach Nakayama (16) durchgeführt.

2.1.1 Extraktion

20 mg Steinpulver wurden in 50 ml saurer Folch-Lösung (Chloroform Methanol = 2 : 1) unter Lichtabschluß durch einstündiges Schütteln extrahiert.

2.1.2 Bestimmung des Bilirubins

Die Bilirubinbestimmung wurde der Extraktion unmittelbar angeschlossen. Nachdem zu 2 ml des Steinextraktes 3 ml Methanol gegeben waren, wurde Bilirubin mit dem Test-Set der Firma Boehringer* bestimmt. Mit jeder Versuchsreihe wurde gleichzeitig eine Bilirubin-Standard-Kurve

* Mannheim

erstellt. Damit konnte bis zu 0.5 % Bilirubin im Stein reproduzierbar nachgewiesen werden.

2.1.3 Bestimmung des Cholesterols

Aus dem unter 2.1 beschriebenen Extrakt wurde 0.5 ml entnommen, im Schraubglas eingedampft und mit 0.5 ml 80 %iger KOH und 1 ml Äthanol versetzt, das eine bekannte Menge H^3 -Cholesterol als internen Standard enthielt. Nach einstündiger Inkubation bei 70 °C im verschlossenen Glas erfolgte die Extraktion mit 2 x 5 ml Petroläther, der anschließend verdampft wurde. Die eingetrockneten Proben wurden in einem Azeton-Äthanol-Gemisch (1 : 1) unter Erwärmung gelöst, anschließend mit HCl in den sauren pH-Bereich überführt. Danach wurde Cholesterol durch Digitonin gefällt und gewaschen, wie von Sperry und Webb beschrieben (17). Das Cholesterol-Digitonin-Präzipitat wurde in 6 ml 0.5 %iger $FeCl_3$ -Essigsäure gelöst. Davon wurde 1 ml in Packard-Zählröhrchen gegeben, mit 10 ml Instagel versetzt und über 10 min im Packard die Radioaktivität bestimmt. Zu den restlichen 5 ml wurden 3 ml konzentrierte Schwefelsäure zugegeben und nach 30 min die Extinktion bei 560 nm im Photometer gemessen. Bei jeder Versuchsreihe liefen gleichzeitig 3 Cholesterolstandardwerte mit. Die untere Bestimmungsgrenze dieser Methode liegt bei 4 mg Cholesterol pro 100 mg Stein.

2.1.4 Bestimmung der Elektrolyte

Diese Methode basiert auf den Ausführungen von Nakayama (16). Nach Zusatz von 1 ml 10 N H_2SO_4 und einigen Tropfen Perhydrol wurden 20 mg Steinpulver verascht, die Lösung anschließend mit H_2O bidest auf 50 ml aufgefüllt und der Gehalt an Calcium, Natrium und Kalium flammenphotometrisch bestimmt. Die Reproduzierbarkeit, getestet an 10 Proben des gleichen Steines, ergab Abweichungen von weniger als 5 % (SD), wenn der Elektrolytanteil mehr als 0.5 % des Steines betrug. Die untere Grenze der Bestimmbarkeit betrug für Kalium und Calcium 0.125, für Natrium 0.05 mg pro 100 mg Stein.

2.1.5 Bestimmung des Karbonats

5 mg Gallensteinpulver wurden in ein Reaktionsgefäß gebracht, das in einem seitlichen Stutzen 0.5 ml einer 70 %igen HClO_4 -Lösung enthielt. Die Anordnung des Stutzens ermöglichte nach Temperatúrausgleich die Zugabe der Perhydrolsäure ohne Öffnen des Systems. Die durch CO_2 -Freisetzung entstandene Druckerhöhung konnte mit einem am Reaktionsgefäß angeschlossenen Kapillaranometer abgelesen werden. Als Absperrflüssigkeit im Manometer diente eine Lösung nach Brodie, deren spezifisches Gewicht so bemessen war, daß 10.000 mm Brodie-Lösung 760 mm Hg entsprach. Das Gesamtvolumen des Systems war so geeicht, daß mit Hilfe des bekannten Gefäßvolumens durch Multiplikation mit der Druckerhöhung (mm Brodie) das Volumen der freigesetzten CO_2 -Menge errechnet werden konnte.

2.2 Herstellung künstlicher Gallensteine

Prinzipiell können Gallensteine Calciumverbindungen wie Calciumkarbonat, -phosphat, -sulfat, -bilirubin und -palmitat als Schale, Kern oder diffus verteilt enthalten. Diese drei Verteilungsarten des Calciums in Gallensteinen wurde künstlich durch Mischen von jeweils 1 g Cholesterol und steigenden Mengen Calciumkarbonat nachgeahmt. (0 = Leerwert, 50, 100, 200500 mg).

Bei der Imitation der Steine mit Calciumschale wurde jeweils 1 g Cholesterolpulver in eine dünne Kunststoffolie (Parafilm) gehüllt und in die o.g. Calciumkarbonatmengen gebettet. Ein dünner Draht, der gleichzeitig als Aufhängung und Markierung diente, verschloß die äußere Hülle aus Seidenpapier (s. Abb. 3, Zeichn. A). Bei der Herstellung der künstlichen Steine mit Calciumkarbonat als Kern wurde umgekehrt verfahren, indem die unterschiedlichen Calciumkarbonatmengen (50 - 500 mg) in Parafilm gehüllt und jeweils in 1 g Cholesterolpulver gebettet wurden (s. Abb. 3, Zeichn. B).

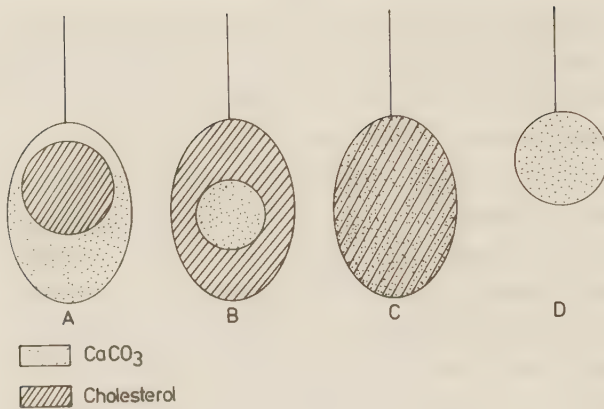


Abbildung 3: Künstliche Gallensteine
CaCO₃ wurde in unterschiedlicher Verteilung einer konstanten Menge Cholesterol zugesetzt, in Seidenpapier eingehüllt und mit einem Draht fixiert

Zur Nachahmung der Steine mit diffus verteiltem Calcium genügte es, die verschiedenen Mengen Calciumkarbonat (50, 100, 200 500 mg, zusätzlich 600, 700 1000 mg) mit 1 g Cholesterol zu vermengen. Auch hier diente dünnes Seidenpapier als äußere Umhüllung (s. Abb. 3, Zeichn. C). Auf diese Weise erhielten wir 3 Verteilungsarten von Calcium in vergleichbaren Calciummengen, jedoch in unterschiedlicher Anordnung.

Zusätzlich wurden 5, 10, 20, 30, 40 und 50 mg Calciumkarbonat ohne Cholesterol in Seidenpapier gehüllt und mit einem Draht versehen (s. Abb. 3, Zeichn. D). Vor Anfertigung einer Röntgenaufnahme befestigten wir diese künstlichen Gemische bei Patienten mit einem Klebestreifen auf dem rechten Oberbauch. Um den Einfluß der Körperdicke zu ermitteln, wurde der dorso-ventrale Körperdurchmesser direkt am Ort des künstlichen Gallensteines mit einem Beckenzirkel gemessen.

3. ERGEBNISSE

3.1 Künstliche Gallensteine im Röntgenbild

Die künstlichen Gemische von Cholesterol und steigenden Mengen Calciumkarbonat wurden über der Gallenblasenregion der Patienten befestigt. Der mit einem Beckenzirkel bestimmte Durchmesser an der Befestigungsstelle betrug 15 bis 25 cm. Wenn Calciumkarbonat als Kern vorlag (Abb. 3 B), ergaben schon 50 mg in den künstlichen Steinen einen Spontanschatten im Röntgenbild. Die gleiche Menge Calciumkarbonat als Schale um einen Cholesterol-Kern angeordnet zeigte ebenfalls im Röntgenbild einen Spontanschatten. Reines Calciumkarbonat war bereits in einer Menge von 20 mg zu erkennen, was 8 mg reinem Calcium entspricht. Im homogenen Gemisch jedoch waren 13 % Calcium erforderlich - das sind 500 mg Calciumkarbonat mit 1 g Cholesterol - um im Röntgenbild sicher erkannt zu werden. Die unterschiedlichen Durchmesser hatten im Bereich von 15 bis 25 cm keinen Einfluß auf die Darstellung des Calciums im Röntgenbild.

Gesamtmenge mg	CaCO ₃ mg	Calcium mg	Calciumgehalt in Prozent	Röntgenshatten als		
				Kern	Schale	Gemisch
5	5	2	40.00	-		
10	10	4	40.00	-		
20	20	8	40.00	+		
30	30	12	40.00	+		
40	40	16	40.00	+		
1050	50	20	1.90	+	+	-
1100	100	40	3.64	+	+	-
1200	200	80	6.67	+	+	-
1300	300	120	9.23	+	+	-
1400	400	160	11.42	+	+	(+)
1500	500	200	13.33	+	+	+
1600	600	240	15.00			+
1700	700	280	16.47			+
1800	800	320	17.78			+
1900	900	360	18.95			+
2000	1000	400	20.00			+

Tabelle 1: Calciumkarbonat wurde in den ersten fünf Proben verwendet; in den folgenden Proben wurde CaCO₃ zusammen mit 1.0 g Cholesterol geröntgt.

3.2 Gallensteinzusammensetzung und Röntgenbild

Um die Ergebnisse der Röntgenuntersuchungen der Gallensteinnachahmen mit den Verhältnissen bei menschlichen Gallensteinen vergleichen zu können, analysierten wir 50 Gallensteine operierter Patienten. Von allen Patienten lagen die präoperativen Röntgenaufnahmen des Gallenblasenbereiches vor, die auf spontanschattengebende Steine untersucht wurden.

			Calcium im Röntgenbild		
			Kern	Schale	diffus
Stein Nr.	11		-	-	+
" "	36		-	+	-
" "	37		-	+	-
" "	45		-	+	-
" "	46		-	+	-
total			0	4	1

Tabelle 2: Verteilung von Calcium in spontanschattengebenden Gallensteinen nach präoperativen Röntgenaufnahmen

Auf den präoperativen Röntgenaufnahmen des rechten Oberbauches konnten bei 5 von 50 Patienten, d.h. bei 10 %, kalzifizierte Gallensteine gefunden werden. Bei 4 Patienten lagen Steine mit kalzifizierter Schale vor und bei einem Patienten war Calcium diffus in den Gallensteinen verteilt. Calcium als Kern eines Steines konnte nicht erkannt werden.

Zum Vergleich zu diesen in vivo-Aufnahmen und zur besseren Erkennung spontanschattengebender Strukturen der Gallensteine wurden vor der chemischen Analyse Röntgenaufnahmen der Steine "in vitro" angefertigt (Tab. 3).

In Tabelle 4 sind Faktoren der makroskopischen Struktur zusammengestellt und werden verglichen mit den Resultaten im Röntgenbild. Dabei wird deutlich, daß weder von der Zahl, Form, Farbe und vom Aussehen noch von der Innenstruktur der Steine her auf ihren Calciumgehalt bzw. ihre Darstellung im Röntgenbild geschlossen werden kann.

Stein Nr.	Calcium im Röntgenbild		
	Kern	Schale	diffus
	5	2	3
" "		11	4
" "		12	9
" "		35	19
" "		36	20
" "		37	22
" "		42	33
" "		45	39
" "		46	40
total	1	9	9

Tabelle 3: Verteilung von Calcium in spontanschattengebenden Gallensteinen, ausgewählt nach Röntgenaufnahmen in vitro

Stein Nr.	multipel (m) solitär (s)	Form	Farbe	Makroskopische Innenstruktur	Röntgen-Spontanschatten in vitro	Röntgen-Spontanschatten in vivo
1	m	facettiert	braun	Hohlraum im Z; feine h'braune R	-	-
2	m	facettiert	dunkelbraun	feine braune R; dünne H	+	-
3	m	facettiert	dunkelgrün	hellbraunes Z; dunkle H	+	-
4	m	facettiert	hellbraun	feine Radiärstruktur	+	-
5	s	Tonnenform	weiß	kleiner brauner K; breite weiße H mit R	+	-
6	m	Eiform	gelbgrün	weißer K mit R; grüne S	+	-
7	m	facettiert	schwarz	d'braunes Z mit "weißem Sand"; vielschichtige braune H	-	-
8	m	facettiert	schwarz	keine Schichtung	-	-
9	m	Tonnenform	hellbraun	feine d'braune R; h'braune himbeerartige O	-	-
10	m	facettiert	hellbraun	zwei d'braune Z mit "weißem Sand"; mehrere dünne H	+	-
11	m	unregelmäßig	dunkelbraun	keine Schichtung	+	+
12	m	facettiert	hellbraun	d'brauner K mit Hohlraum und "weißem Sand"; vielschichtige S	+	-
13	m	facettiert	hellbraun	d'brauner K mit "weißem Sand"; vielschichtige S	-	-
14	m	facettiert	braun	schwarzer K mit R und "weißem Sand"; vielschichtige S	-	-
15	m	facettiert	hellbraun	grünbraune R, im Z dunkler	-	-
16	s	Eiform	hellgrün	Radiärstruktur	-	-
17	m	facettiert	dunkelgrün	R, h'braunes Z, nach außen hin; d'braun- grün-schwarz	-	-
18	m	facettiert	hellbraun	d'brauner K mit Hohlraum und "weißem Sand"; h'braune vielschichtige S	-	-
19	m	Eiform	braun	R, weißes Z, nach außen hin d'braun	+	-
20	s	himbeerartig	grün	h'grüne R mit h'braunen Einschlüssen	+	-
21	m	facettiert	braun	h'brauner K mit R; d'braune S mit R	-	-
22	s	Eiform	grau	h'grau-weiße R	+	-
23	m	facettiert	hellbraun	d'brauner K mit R und "weißem Sand"; vielschichtige h'braune S	-	-

24	m	Griß	schwarz	keine Schichtung	-	-
25	s	Eiförm	rotbraun	grauweißer K mit R und braunem Z; d'braune S	-	-
26	m	Fragmente	grauschwarz + hellbraun	keine Schichtung	-	-
27	m	facettiert	rotbraun	multiple d'braune Z mit feiner R	-	-
28	m	himbeerartig	hellbraun	multiple d'braune Z mit R; dünne h'braune, nicht ablösbare S	-	-
29	m	facettiert	graugrün	d'braune feine R	-	-
30	m	facettiert	schwarzbraun	d'braune feine R	-	-
31	m	himbeerartig	braunt d' grün	braunes Z mit R und "weißem Sand"; nach außen hin; dunkler + feiner	-	-
32	s	Eiförm	olivgrün	R mit Farbstufungen: braun (Z)-grau-oliv (dünne H)	+	+
33	s	Fragmente	braun	keine Schichtung	-	-
34	m	himbeerartig	graugrün	K mit grober graubrauner R; braune S	+	+
35	m	facettiert	hellbraun	mit graugrüner Oberfläche	+	+
36	s	Eiförm	braun	h'brauner K, feine R, d'braunes Z mit "weißem Sand"; vielschichtige S	+	+
37	s	Eiförm	dunkelbraun	K mit braunem Z und R; d'braune mehrschichtige grüne S	+	+
38	m	facettiert	schwarz	grauer K mit grober R; d'braune harte Mittel-S; d'braune geschichtete S	-	-
39	m	himbeerartig	grün	K aus weißen + braunen Körnern, vielschichtige d'braune S	+	+
40	m	unregelmäßig facettiert	schwarz	h'braune bis grüne feine R mit Hohlräumen	-	-
41	m	Fragmente	hellbraun	keine Schichtung	-	-
42	s	facettiert	schwarz	h'brauner K mit R + Hohlraum im Z + "weißem Sand"; h'braune feine vielschichtige S	+	+
43	m	facettiert	hellbraun	weißer K mit R + H im Z; schwarze S	-	-
44	m	facettiert	olivgrün	h'brauner K mit feiner R und h'braunem Z; h'braune, vielschichtige S	-	-
45	s	Eiförm	schwarz	keine R	+	+
				K, feine R, h'braunes Z, außen grau; Mittel-schale d'braun, die R unterbricht; S schwarz-braun		

46	m	facettiert	dunkelbraun	K mit d'braunem Z + Hohlraum, zur S hin weiß, feine R	+	+
47	m	facettiert	hellbraun	K mit feiner R, d'braunes Z und Hohlraum;	-	-
48	s	Eiform	hellbraun	h'braune vielschichtige Schale	-	-
49	m	himbeerartig	rotbraun	h'braunes Z, grobe weiße R	-	-
50	m	facettiert	hellbraun	feine R; mehrere Z	-	-
				feine R; Hohlraum im Z	-	-

Tabelle 4: Z = Zentrum
 R = Radiärstruktur
 S = Schale
 K = Kern

3.3 Ergebnisse der Gallensteinanalysen

In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der chemischen Analyse von 50 Gallensteinen zusammengestellt (Tab. 5). Da sich die Steine hauptsächlich in den Farben weiß, schwarz, braun und grün präsentieren, haben wir in einer Übersicht die Farbenbeschreibung der halbierten Steine (Tab. 4) mit den Analysenwerten von Cholesterol, Bilirubin und Calcium (Tab. 5) in Verbindung gebracht (Tab. 6). Steine oder Schichten, die sich mehrfach darstellten, wurden nicht zum Vergleich herangezogen. Strukturen, die eine weiße oder graue Farbe besaßen, enthielten bis auf eine Ausnahme mehr als 87 % Cholesterol. Entsprechend gering waren die Calcium- und Bilirubinwerte dieser Gallensteine. Bei sehr dunklen Farbschattierungen war es umgekehrt. Die Cholesterolwerte lagen bis auf eine Ausnahme unter 27 % und entsprechend hoch waren die Bilirubinwerte. In der Gruppe der bräunlich verfärbten Schichten variierte der Cholesterolgehalt und der Calciumwert sehr stark. Der höchste Bilirubinanteil betrug 50,1 %. In Schichten mit oliver oder hellgrüner Farbe fanden sich generell niedrige Werte von Bilirubin und Calcium, aber hohe Cholesterolanteile. Tabelle 7 zeigt die im Röntgenbild spontan schattengebenden Gallensteine und ihren Calciumgehalt.

Stein Nr.	Cholesterol	Bilirubin	Na mg/100 mg Stein	K	Ca	CO ₃	Rest
1	48.0	18.8	2.6	0.1	1.9	0.9	27.7
2	72.1	0.6	2.9	0.1	6.1	3.4	14.8
3	74.2	0.2	0.4	0.0	6.2	2.7	16.3
4	98.5	0.3	0.1	0.0	1.1	2.0	+2.0
5	101.4	0.0	0.1	0.0	0.2	0.3	+2.0
6 (K)	66.4	0.5	0.2	0.0	0.1	0.5	32.3
(S)	62.1	0.0	0.1	0.0	0.2	0.6	37.0
7	89.6	0.8	0.1	0.0	1.3	0.3	7.9
8	62.2	3.0	0.2	0.0	3.2	3.2	28.2
9	84.5	0.2	0.1	0.0	5.2	3.2	6.8
10	59.9	0.6	0.1	0.0	0.2	0.2	39.0
11	3.1	3.9	0.4	0.0	27.5	22.4	42.7
12 (K)	57.6	0.3	0.0	0.0	2.3	2.9	36.9
(S)	81.4	0.2	0.1	0.0	7.8	8.9	1.6
13 (K)	69.9	1.2	0.2	0.0	0.0	0.1	28.6
(S)	57.6	0.3	0.2	0.0	0.0	0.2	41.7
14 (K)	99.8	0.7	0.2	0.0	0.0	0.2	+0.9
(S)	81.2	0.4	0.3	0.0	0.0	1.0	17.1
15	69.6	0.2	0.1	0.0	0.0	0.6	29.5
16	88.7	0.0	0.2	0.0	0.0	0.2	10.9
17	94.7	0.6	0.1	0.0	0.0	0.2	4.4
18 (K)	90.1	0.9	0.2	0.0	0.0	0.2	8.6
(S)	95.9	0.2	0.1	0.0	0.0	0.3	3.5
19	88.9	0.8	0.1	0.0	1.2	1.8	7.2
20	89.1	0.1	0.1	0.1	2.2	2.7	5.7
21 (K)	91.6	1.0	0.1	0.1	0.4	0.2	6.6
(S)	92.0	1.3	0.1	0.0	0.3	0.2	6.1
22	87.8	0.8	0.1	0.0	2.1	2.0	7.2
23 (K)	94.1	1.4	0.2	0.0	0.4	0.3	3.6
(S)	97.6	0.1	0.1	0.0	0.0	0.3	1.9
24	2.8	29.3	1.4	0.1	1.7	0.2	64.5
25 (K)	98.1	0.1	0.1	0.0	0.0	0.2	1.5
(S)	92.7	1.2	0.2	0.0	0.0	0.4	5.5
26	63.5	3.6	0.9	0.1	0.3	0.2	31.4
27	97.0	0.2	0.1	0.0	0.0	0.2	2.5
28	90.1	0.3	0.1	0.0	0.0	0.1	9.4
29	87.1	0.2	0.1	0.0	2.1	2.3	8.2
30	90.7	3.0	0.1	0.0	0.0	0.2	6.0
31	96.5	0.4	0.1	0.0	0.0	0.3	2.7
32	84.8	0.0	0.0	0.0	1.7	1.4	12.1
33	70.7	2.4	0.1	0.0	0.9	0.3	25.6
34 (K)	88.4	0.3	0.1	0.0	0.8	1.2	9.2
(S)	86.9	0.6	0.2	0.0	1.0	1.4	9.9

Stein Nr.	Cholesterol	Bilirubin	Na mg/ 100 mg Stein	K	Ca	CO ₃	Rest
35 (K)	91.8	1.5	0.2	0.0	0.8	1.4	4.3
(S)	71.0	0.7	0.2	0.0	6.0	5.9	16.2
36 (K)	92.3	0.3	0.1	0.0	0.1	0.7	6.5
(S)	48.4	5.6	0.3	0.0	9.0	-	-
37 (K)	90.1	0.4	0.0	0.0	1.2	-	-
(M)	1.7	2.2	0.3	0.1	30.0	-	-
(S)	37.1	3.9	0.2	0.1	14.3	-	-
38 (K)	3.0	37.1	0.4	0.1	2.8	-	-
(S)	2.1	50.1	0.5	0.1	2.0	-	-
39	98.6	0.4	0.1	0.0	0.5	-	-
40	1.1	12.8	0.9	0.0	7.9	-	-
41 (K)	91.3	1.1	0.1	0.0	0.0	-	-
(S)	91.6	0.4	0.1	0.0	0.0	-	-
42 (K)	98.2	0.1	0.1	0.1	0.0	-	-
(S)	17.1	4.3	1.2	0.2	8.8	-	-
43 (K)	92.1	0.5	0.1	0.1	0.0	-	-
(S)	92.3	0.1	0.1	0.0	0.0	-	-
44	96.1	0.1	0.1	0.1	0.0	-	-
45 (K)	85.0	0.6	0.1	0.0	1.4	-	-
(M)	61.1	2.4	0.2	0.0	8.6	-	-
(S)	26.8	21.5	0.6	0.1	4.8	-	-
46 (K)	87.8	0.3	0.1	0.0	1.0	-	-
(S)	64.6	0.2	0.1	0.0	10.5	-	-
47 (K)	96.8	0.1	0.1	0.0	0.0	-	-
(S)	99.9	0.0	0.1	0.0	0.0	-	-
48	86.5	0.1	0.0	0.0	0.0	-	-
49	90.8	0.2	0.0	0.0	0.1	-	-
50	95.8	1.0	0.0	0.0	0.0	-	-

Tabelle 5: K = Kern
S = Schale
M = Mittelschale

Stein Nr.	Farbe	Cholesterol	Bilirubin	Calcium
		in mg/ 100 mg Stein		
6	weiß	66.4	0.5	0.1
42	"	93.2	0.1	0.0
22	hellgrau-weiß	87.8	0.8	2.1
37	grau	90.0	0.4	1.2
34	braungrau	88.4	0.3	0.8
1	hellbraun	48.0	18.8	1.9
4	"	98.5	0.3	1.1
18	"	95.9	0.2	0.0
21	"	91.6	1.0	0.4
23	"	97.6	0.1	0.0
41	"	91.6	0.4	0.0
43	"	92.1	0.5	0.0
"	"	92.3	0.1	0.0
47	"	99.9	0.0	0.0
50	"	95.8	0.1	0.0
2	braun	72.1	0.6	6.1
33	"	70.7	2.4	0.9
49	rotbraun	90.8	0.2	0.1
46	dunkelbraun-oliv	64.6	0.2	10.5
35	olivbraun	71.0	0.7	6.0
39	hellbraun-oliv	98.6	0.4	0.5
44	oliv	96.1	0.1	0.0
6	grün	62.1	0.2	0.0
16	hellgrün	88.7	0.0	0.0
8	schwarz	62.2	3.0	3.2
24	"	2.8	29.3	1.7
40	"	1.1	12.8	7.9
42 1	"	17.1	4.3	8.8
45	schwarzbraun	26.8	21.5	4.8
11	dunkelbraun	3.1	3.9	27.5
21	"	92.0	1.3	0.3
25	"	92.7	1.2	0.0
29	"	87.1	0.2	2.1
30	"	90.7	3.0	0.0
36	"	48.4	5.6	9.0
37	"	1.7	2.2	30.0
"	"	37.1	3.9	14.3
38	"	2.1	50.1	2.0
45	"	61.1	2.4	8.6

Tabelle 6: Korrelation von Farben und Zusammensetzung

Stein Nr.	Röntgendarstellung		Calcium mg/ 100 mg Stein
	in vivo	in vitro	
2	-	Schale	6.1
3	-	diffus	6.2
4	-	diffus	1.1
5	-	Kern	0.2
9	-	diffus	5.2
11	diffus	Schale	27.5
12	-	Schale	7.8
19	-	diffus	1.2
20	-	diffus	2.2
22	-	diffus	2.1
33	-	diffus	0.9
35	-	Schale	6.0
36	Schale	Schale	9.0
37	Schale	Schale	30.0 (Mittelschale) 14.3 (Schale)
39	-	diffus	0.5
40	-	diffus	7.9
42	-	diffus	8.8
45	Schale	Schale	8.6 (Mittelschale) 4.8 (Schale)
46	Schale	Schale	10.5

Tabelle 7: Im Röntgenbild spontan schattengebende Gallensteine und ihr Calciumgehalt

4. DISKUSSION

4.1 Problematik der medikamentösen Auflösung von Gallensteinen mit Chenodesoxycholsäure

Die medikamentöse Gallensteinauflösung mit Chenodesoxycholsäure hat eine neue Möglichkeit der Behandlung des Gallensteinleidens gebracht. Die bisher durchgeführten Studien (13) zeigten jedoch, daß Gallensteine mit röntgenologisch erkennbaren Calciumablagerungen nicht auf die medikamentöse Therapie ansprechen (14, 15). Sichtbar kalzifizierte Gallensteine stellen daher eine Kontraindikation für die medikamentöse Cholelitholyse dar. Aber selbst wenn diese Steine statistisch unberücksichtigt bleiben, schwankt die Erfolgsrate erheblich.

Setzt man voraus, daß die Patienten das Medikament zuverlässig einnehmen und keine Kontraindikationen wie Lebererkrankungen, negatives Cholezystogramm und Malabsorptionssyndrom vorliegen, so ist denkbar, daß in der chemischen Zusammensetzung der Steine die Ursache für die schwankenden Erfolgsraten zu suchen ist.

Für die medikamentöse Auflösung kommen nur Cholesterolgallensteine in Betracht. Das einzige klinische Auswahlkriterium, wonach das Vorliegen eines Cholesterolgallensteines diagnostiziert wird, besteht in dem fehlenden Spontanschatten des Gallensteines auf der Röntgenleeraufnahme des rechten Oberbauches. Wir sind daher der Frage nachgegangen, wieviel Calcium in einem Gallenstein vorliegen muß, bis er röntgenologisch einen Spontanschatten gibt.

4.2 Röntgenologische Darstellung von Gallensteinen in Abhängigkeit von ihrem Calciumgehalt

Die Untersuchungen mit reinem Calciumkarbonat, das in steigenden Mengen Patienten auf den Oberbauch gebracht worden war, ergaben

als untere Grenze der röntgenologischen Bestimmbarkeit des Calciums 8 mg, was 20 mg Calciumkarbonat entspricht. Wenn Calciumkarbonat direkt ohne Patient auf die Röntgenplatte gebracht wurde, stellten sich schon kleinere Mengen dar; diese Anordnung liegt jedoch klinisch nicht vor, weshalb sie nicht näher untersucht wurde. Wenn dieses Calciumkarbonat als Kern von 1 g Cholesterol bei Patienten auf das Abdomen fixiert wurde, änderte sich nichts an seiner röntgenologischen Darstellung, denn Cholesterol ist gleich den Weichteilgeweben des menschlichen Körpers röntgenologisch nicht schattengebend. Auch wenn Calciumkarbonat halbschalenförmig um 1 g Cholesterol angeordnet war, konnten schon 10 mg Calcium röntgenologisch bei Patienten erkannt werden.

Wenn Calciumkarbonat jedoch homogen mit 1 g Cholesterol vermischt wurde, mußte die Calciumkonzentration 10 % in dem Gemisch übersteigen, um röntgenologisch sichtbar zu werden. Die Absorption bzw. Beugung der Röntgenstrahlen an Calcium, die zu einer Registrierung auf dem Röntgenfilm führt, ist in gewissen Grenzen auch abhängig von der Stärke der Röntgenstrahlen und der Empfindlichkeit des verwendeten Filmmaterials.

Den größten Ausschlag hierbei gibt jedoch die räumliche Anordnung der Calciumionen. Wenn z.B. 50 mg Calciumkarbonat als feines Korn einschichtig auf Klebestreifen aufgebracht wurde, fand sich röntgenologisch kein Schatten, wohl aber, wenn die gleiche Menge Calciumkarbonat als Kugel vorlag. Da in einem 1.5 g Calciumkarbonat-Cholesterolgemisch mehr Calciumionen direkt im Röntgenstrahlengang liegen als in einem 0.5 g Gemisch gleicher Konzentration - jeweils Kugelgestalt beider Gemische vorausgesetzt - können die Calciumkonzentrationen theoretisch noch höher als 20 % liegen, bevor eine Spontanschattengebung im Röntgenbild zu erkennen ist. Bei der räumlichen Verteilung des Calciums in Gallensteinen spielt auch die chemische Verbindung eine Rolle, in der Calcium vorliegt. Man fand Calcium in Verbindung mit Karbonat in den

Kristallisationsformen Calcit, Vaterit und Aragonit sowie als Calcium-Bilirubin, -Phosphat oder als Fettsäurenverbindung (z.B. Palmitat) (18). Vergleicht man den prozentualen Anteil des Calciums in diesen Molekülen, so liegt er am höchsten bei Calciumkarbonat mit 40 %, während er im Calcium-Bilirubin am niedrigsten ist mit nur 3.4 %. Das bedeutet, daß selbst in reinen Pigmentgallensteinen Calcium höchstens 6.8 % betragen kann (Mono-Calcium-Mono-Bilirubin). Die seit langem bekannte Tatsache, daß Pigmentgallensteine im Röntgenbild keinen Spontanschatten geben, stützt unseren experimentellen Befund, daß Calcium erst in einer Konzentration von über 10 % einen Schatten gibt.

Wenn auch noch zahlreiche andere Substanzen in Gallensteinen gefunden wurden, wie eine Zusammenstellung nach den Untersuchungen von Bogren zeigt (s. Tab. 8), so liegen die Konzentrationen dieser Substanzen zu niedrig, um röntgenologisch schattengebend zu wirken. Daher kann man davon ausgehen, daß nur Calcium in den Gallensteinen zur Schattengebung im Röntgenbild bei entsprechender Konzentration und räumlicher Anordnung führt.

Cholesterol	Zinn	Titan
Bilirubin	Kupfer	Phosphor
Gallensäuren	Eisen	Antimon
Mukopolysaccharide	Zink	Brom
Protein	Magnesium	Chrom
Calciumstearat	Blei	Wolfram
Calciumkarbonat	Strontium	Nickel
Calciumbilirubin	Aluminium	Cobalt
Calciumphosphat	Natrium	
Calciumpalmitat	Kalium	
Stearinsäure	Silber	
Triglyceride	Bor	
Polysaccharide	Silicium	

Tabelle 8: Gallensteinbestandteile nach einer Zusammenstellung von Bogren (19)

Diese experimentell erarbeiteten Befunde konnten durch Vergleich der Röntgenbilder *in vivo* und *in vitro* sowie der chemischen Analyse bekräftigt werden.

Von 50 Gallensteinträgern zeigte sich bei 5 Patienten ein Spontanschatten auf der Röntgenleeraufnahme, was mit einer Häufigkeit von 10 % den Literaturangaben entspricht (20). *In vitro*-Röntgenaufnahmen der gleichen Steine zeigten jedoch in 38 % einen Hinweis auf Calciumgehalt. Dieses Ergebnis bedeutet, daß die Weichteildichte der umgebenden Körpergewebe einerseits und die Anordnung von Calcium in Gallensteinen andererseits die röntgenologische Bestimmung von Calcium in Gallensteinen beeinflußt. Daraus wird schon deutlich, daß Calcium viel seltener in Gallensteinen bei Patienten *in vivo* röntgenologisch nachgewiesen werden kann als in Wirklichkeit vorliegt. Dieses Ergebnis wird noch deutlicher, wenn man die Befunde der chemischen Analyse der Gallensteine mit ihrer röntgenologischen Darstellung vergleicht.

Von 50 Gallensteinen enthielten 12 Gallensteine weniger als 0.1 % Calcium und mehr als 90 % Cholesterol, so daß diese als reine Cholesterolgallensteine angesehen werden müssen. Diese Steine gaben erwartungsgemäß röntgenologisch keinen Spontanschatten. Weitere 27 Gallensteine enthielten zwischen 0.1 und 7.9 % Calcium. Auch diese Steine gaben auf den präoperativen Röntgenleeraufnahmen der Patienten keinen Spontanschatten. Von diesen Steinen gaben jedoch 13 einen Spontanschatten im Röntgenbild nach operativer Entfernung. Alle Gallensteine, die im präoperativen Röntgenbild der Patienten einen Spontanschatten gaben, haben Calcium in einer Konzentration von mehr als 10 % enthalten.

Frühere Untersucher konzentrierten sich meistens nur auf die chemische Zusammensetzung der Gallensteine. Der klinische Befund eines Gallensteines hat bis vor wenigen Jahren die operative Beseitigung gefordert, da es bei 35 % der Patienten zu schweren Komplikationen

durch die Gallensteinerkrankung kommen kann (3). Mit der neuen Möglichkeit der medikamentösen Auflösung ist erstmals für den Kliniker die Frage der chemischen Zusammensetzung der Gallensteine interessant geworden, da röntgenologisch calciumhaltige Gallensteine sich nicht medikamentös auflösen lassen.

Die schwankende Erfolgszahl der medikamentösen Auflösungstherapie in mehreren Studien erklärt sich möglicherweise aus der Tatsache, daß auch röntgenologisch nicht schattengebende Gallensteine noch Calcium enthalten können. Unsere Untersuchungen haben gezeigt, daß von 50 Gallensteinen nur 24 % aller Steine als reine Cholesterolgallensteine zu betrachten sind, da sie weniger als 0.1 % Calcium enthalten. Andererseits fanden sich bei 27 Steinen (= 54 %) Calcium in einer Konzentration von 0.1 bis 7.9 %, ohne daß es sich röntgenologisch darstellte. Wie Schäfer und Weis in bisher unveröffentlichten Untersuchungen (persönliche Mitteilung) zeigen konnten, unterscheiden sich Gallensteine mit weniger als 5 % Calciumgehalt signifikant in ihrer Auflösungsgeschwindigkeit in vitro im Vergleich zu jenen Steinen mit höherer Calciumkonzentration.

4.3 Weitere Möglichkeiten der Therapie

Diese Tatsache, daß Gallensteine Calcium enthalten können, ohne daß dies röntgenologisch in vivo erkennbar wird, erklärt daher, warum bei manchen Patienten unter der Einnahme von Chemosäure keine oder nur eine sehr langsame Auflösung der Gallensteine erfolgt. Dabei wird selbstverständlich vorausgesetzt, daß keine der Kontraindikationen für die Verabreichung von Chemosäure besteht. Für den Kliniker wäre es daher für die Steigerung der therapeutischen Erfolgsrate in der medikamentösen Gallensteinauflösung von größter Bedeutung, eine bessere Bestimmungsmethode für die Anwesenheit von Calcium in Gallensteinen zu besitzen als das Röntgenbild, um die Calciumkonzentration des Gallensteines in vitro zu erfassen.

Weis untersuchte daher erstmals die Möglichkeit, durch die Bestrahlung von Gallensteinen in situ mit Neutronenstrahlen eine radioaktive Aktivierung des Calciums in Gallensteinen zu erzielen und aus der Rückstrahlung der Sekundärstrahlen des radiomarkierten Calciums dessen Anteil in Gallensteinen zu bestimmen (persönliche Mitteilung). Während die Analysen dieser Art in vitro sehr erfolgreich waren, scheiterten die bisherigen Versuche an der Streuung und theoretischen Möglichkeit der Aktivierung anderer calciumhaltiger Gewebe und ihrer Schädigung durch die Neutronenstrahlen.

Als letzte Möglichkeit der Verbesserung der medikamentösen Auflösung von Gallensteinen kann die allgemeine Beobachtung zählen, daß kalzifizierte Gallensteine meist mehr als 1 cm Durchmesser haben und lange bestehen. Daraus darf man folgern, daß eine frühzeitige Diagnostik des Gallensteinleidens und rasche Einleitung der Behandlung zu einer Verbesserung der medikamentösen Auflösungserfolge führen wird.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die biomedikamentöse Auflösungstherapie von Gallensteinen mit Chenodesoxycholsäure (CDC), die sich als Alternative zur operativen Entfernung bei Cholesterolgallensteinen anbietet, wird bisher mit wechselndem Erfolg angewandt. Die vorliegenden Untersuchungen mit künstlichen Gallensteinen zeigen, daß mit Chenodesoxycholsäure unauflösbares Calcium in Gallensteinen in erheblichen Mengen vorkommen kann, ohne sich durch einen Spontanschatten im Röntgenbild nachweisen zu lassen. Die chemische Analyse von 50 Gallensteinen und der Vergleich mit ihrer Darstellung im prae- und postoperativen Röntgenbild bestätigte dieses Ergebnis. Diese Tatsache, daß Gallensteine mehr als 10 % Calcium enthalten können, ohne daß es röntgenologisch in vivo sichtbar wird, stellt eine der Hauptursachen für die chemischen Erfolgsraten der medikamentösen Auflösung von Gallensteinen dar.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. BACK, P.: Zur Epidemiologie des Gallensteinleidens
Leber, Magen, Darm 4, 13 - 16 (1974).
2. FRIEDMAN, G.D., W.B. KANNEL, T.R. DAWBER: The epidemiology
of gallbladder disease: Observations in the Framingham
study. J. Chron. Dis. 19, 273-292 (1966).
3. WENCKERT, A., B. ROBERTSON: The natural course of gallstone
disease. Eleven years review of 781 nonoperated cases.
Gastroenterology 50, 376 (1966).
4. DIEPGEN, P.: Geschichte der Medizin, Bd. II, 2. Hälfte
Walter de Gruyter & Co - Verlag, Berlin 1955.
5. MORRISSEY, K., W. EISENMENGER: Medical aspects of disease of
the gallbladder and biliary tree. Am. J. Med. 51,
642-650 (1971).
6. DANZINGER, R.G., A.F. HOFMANN, L.J. SCHOENFIELD,
J.L. THISTLE: Dissolution of cholesterol gallstones
by chenodeoxycholic acid.
New Engl. J. Med. 286, 1-8 (1972).
7. BELL, G.D., B. WHITNEY, R.H. DOWLING: Gallstone dissolution
in man using chenodeoxycholic acid.
Lancet 2, 1213-1216 (1972).
8. THISTLE, J.L., A.F. HOFMANN: Efficacy and specificity of cheno-
deoxycholic acid therapy for dissolving gallstones.
New Engl. J. Med. 289, 655-659 (1973).
9. ADMIRAND, W.H., D.M. SMALL: The physiochemical basis of
cholesterol gallstone formation in man.
J. Clin. Invest. 47, 1043-1052 (1968).
10. SMALL, D.M.: The formation of gallstones.
Advances in Internal Medicine 16, 243-264 (1970).
11. WEIS, H.J.: Die Rolle der Gallensäuren bei der Bildung und Auflösung
von Gallensteinen. Verhandl. d. deutschen Ges.f.
Inn. Med. 80, 338-343 (1974).
12. CAREY, M.C., D.M. SMALL: The characteristics of mixed micellar
solutions with particular reference to bile.
Am. J. Med. 49, 590-608 (1970).

13. WEIS, H.J.: Klinischer Überblick über die bisherigen Ergebnisse der Theorie mit Chenodesoxycholsäure und die Frage der Dosierung. Fortschritte und Tendenzen in der Gastroenterologie.
R. Ottenjann, Verlag G. Witzstock, 1975.
14. BAINTON, D., J. RHODES, G.T. DAVIES, K.T. EVANS:
Chenodeoxycholic acid and the liver.
Lancet 1, 562 (1974).
15. ISER, J.H., R.H. DOWLING, H.Y.I. MOK, G.D. BELL:
Chenodeoxycholic acid treatment of gallstones.
New Engl. J. Med. 293, 378-383 (1975).
16. NAKAYAMA, F.: Quantitative microanalysis of gallstones.
J. Lab. Clin. Med. 72, 602-611 (1968).
17. SPERRY, W.M., WEBB, M.: A revision of the Schoenheimer-Sperry method for cholesterol determination.
J. biol. Chem. 187, 97-106 (1950).
18. SUTOR, D.J., S.E. WOOLEY: The nature and incidence of gallstones containing calcium.
Gut 14, 215-220 (1973).
19. BOGREN, H.: The composition and structure of human gallstones.
Act. Radiolog. Suppl. 226, 1-75 (1964).
20. SHERLOCK, S.: Diseases of the liver and biliary system.
4. ed. F.A. Davis Company, Philadelphia, PA 1969.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. H.J. Weis für die Vergabe des Themas und für das persönliche Interesse, das er meiner Arbeit entgegengebracht hat, besonderen Dank sagen.

Außerdem gilt mein Dank Fräulein Ingrid Grünbauer für ihre labortechnische Unterstützung.

7. LEBENS LAUF

Name:	Klaus Roes
geboren am:	22. September 1949
Geburtsort:	Krefeld-Uerdingen
Vater:	Dr. med. dent. Friedrich Roes (Beruf: Zahnarzt)
Mutter:	Elfriede Roes, geb. Tenbrink (Beruf: Hausfrau)
Ehefrau:	Ursula Roes, geb. Klein
Schulen und Studium:	1956 - 1961 Volksschule Krefeld 1961 - 1969 Gymnasium am Moltke- platz, Krefeld 1969 Abitur 1970 SS Immatrikulation an der Johannes Gutenberg Universität, Mainz, für das Fach Zahnmedizin 22.9.1971 - Naturwissenschaftliche Vorprüfung 28.2.1973 - Zahnärztliche Vorprüfung 5.11.1973 - Zahnärztliche Prüfung seit dem 5.4.1976 Stabsarzt in der Bundeswehr

